Über Nitro-, Amino- und C-Benzyl-Oxy-Benzoesäure-Ester und deren Äther und die Beziehung der chemischen Konstitution dieser Verbindungen zu ihrer antimikrobischen Wirkung

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde an der Friedrich-Wilhelm-Universität zu Berlin

von

Karl Heinrich Tiedge

Charlottenburg

Tag der Promotion: 1. März 1933

208

Gedruckt mit der Genehmigung der philosophischen Fakultät der Universität Berlin

Referenten:

Professor Dr. Dr. Th. Sabalitschka

Professor Dr. Dr. med. h. c. Thoms

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

In den Arbeiten von Th. Sabalitschka über die Zusammenhänge zwischen der Wirkung von Stoffen gegenüber Mikroorganismen und ihrer chemischen Konstitution sind besonders die Derivate der p-Oxybenzoesäure eingehenden Untersuchungen unterzogen worden; die dabei an im Kern chlorierten und alkylierten Derivaten gemachten Beobachtungen ließen die Vermutung aufkommen, daß hier die höhere baktericide Wirkung nicht zum geringen Teil dem durch diese Substituenten bedingten stärker sauren Charakter des phenolischen Hydroxyls zuzuschreiben ist. Es war daher von Interesse, an zwei so ausgesprochen polaren Substituenten, wie es die Nitro- und die Amino-Gruppe ist, den Einfluß auf die baktericide Wirkung zu verfolgen, ebenso den Einfluß der kernständigen stark negativen Benzylgruppe, bei der zudem zu erwarten war, daß sie als großer Molekelkomplex die Wirkung ganz besonders heraufsetzen würde. Gersch [1]) erhielt schon als letzte Glieder von bezüglich der Größe des Alkyls systematisch ansteigenden Kernalkylierungen benzylierte p-Oxybenzoesäureester, doch sind diese nicht ausgewertet worden in ihrer Wirkung gegen Mikroorganismen, auch war das Verfahren bezgl. der Ausbeute unbefriedigend, so daß eine Fortsetzung dieser Versuche angezeigt war.

Die auf Veranlassung von Herrn Prof. Dr. Th. Sabalitschka ausgeführte Untersuchung zerfällt somit in zwei Teile,

I. es wurde eine größere Anzahl von Derivaten der m-Nitro und m-Amino p-Oxybenzoesäure, ferner wurden einige in ihrer Wirkung auf Mikroorganismen in vergleichende Beziehung zu setzende benzylierte Substanzen hergestellt und

II. wurde die Wirkung dieser Stoffe gegenüber Mikroorganismen ermittelt.

I.

Es wurden hergestellt und beschrieben:

1. Von der m-Nitro p-Oxybenzoesäure der Propyl, Butyl, Amyl und Benzylester, Methoxy-Methylester, Methoxy-Aethylester, Methoxy-Propylester, Methoxy-Allylester, Methoxy-Hexylester, Propoxy-Methylester, Benzyloxy-Methylester.

2. Von der m-Amino-p-Oxybenzoesäure der Propyl, Butyl, Amyl und Benzylester, Methoxy-Methylester, Aethoxy-Methylester, vom Methylester die Kondensationsverbindungen mit Benzaldehyd, Salicylaldehyd, Anisaldehyd, Vanillin, und vom Benzylidenmethylester die Additionsverbindung mit Diphenylketen.

3. 4-Benzylsalicylsäure, 4-Benzylsalicylsäuremethylester, 4-Benzylsalicylsäureaethylester, m-Benzyl- p-Oxybenzoe-

1) Gersch — Dissertation, Berlin 1931.

säure und davon der Methoxy-Methylester, der Methylester und die Methoxysäure.

Die Darstellung der Nitroester vom Methyl- bis Benzylester hatte keine Schwierigkeit, da sich diese leicht teils nach der Methode von Fischer und Speyer durch Verestern der nitrierten p-Oxybenzoesäure, teils durch Nitrieren der Ester erhalten ließen. Um zu den Nitroäthern zu gelangen, konnte die sonst übliche Darstellung von Alkoxyverbindungen nach Claisen und Eisleb nicht angewandt werden, da die zu sauren Phenole die Reaktion mit Ausnahme bei der Darstellung vom p-Benzyloxy m-Nitro-Benzoesäuremethylester nicht eingingen. Eine Darstellung durch Nitrieren der Aether-Ester war auch nicht geraten, da in zu konzentrierten Säuren nitriert werden muß und dabei beträchtliche Verseifung stattfindet. Ich veresterte deshalb entweder Nitro-Anissäure, oder setzte, wie beim Propoxy-Ester, das Kaliumphenolat mit dem Alkylhaloid im Einschlußrohr um.

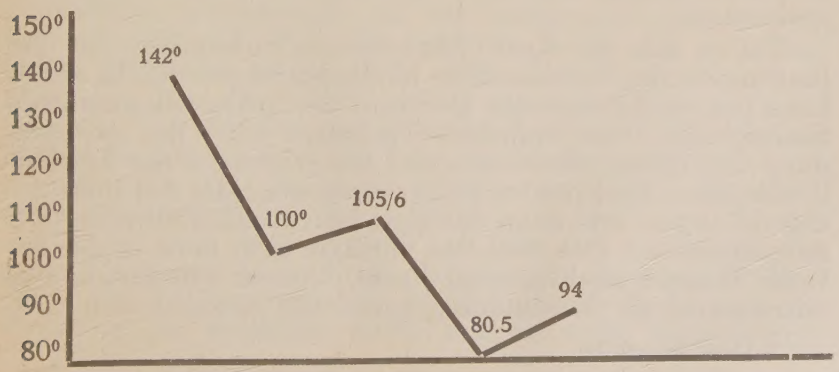
Die Aminoester wurden dargestellt teils durch Verestern der freien Säure, teils durch Reduktion der entsprechenden Nitroverbindung, oder nach einem Patent der Fa. Bayer, Leverkusen. [2]) Nach diesem wird zur Darstellung die Eigenschaft der p-Oxybenzoesäureester benutzt, mit Diazosalzen in Ortho-Stellung zur OH-Gruppe zu kuppeln. Der hierbei entstehende Farbstoff wird durch Zinnchlorür und Salzsäure gespalten unter Rückbildung von Sulfanilsäure und Bildung von Aminosäure-Ester. Die Base wird aus ihrem schwerlöslichen Salz mit Ammoniumcarbonat in Freiheit gesetzt. So wurde der Propylester dargestellt, die Herstellung des Butyl- und Amylesters erfolgte durch Verestern der Aminosäure. Die freien Ester ließen sich recht gut im Vakuum destillieren. Der Benzylester wurde durch Reduktion aus dem entsprechenden Nitroester bereitet. Zur Reinigung des Butyl- und Amylester wurde ihr Verhalten in essigsaurer Lösung benutzt. Ihre Löslichkeit in heißem Wasser ist nämlich so gering, daß sie sich nicht wie die Methyl-, Aethyl- und Propylester durch Umkristallisieren aus Wasser rein erhalten lassen, auch andere Kristallisationsmittel — die in der Literatur für den Methylester angegeben versagten selbst für diesen — gaben keine befriedigenden Resultate. Um analysenreine Substanzen zu bekommen, wurden die Ester aus der ätherischen Lösung mit Petroläther ausgefällt. Sonst ließ sich das Verhalten in essigsaurer Lösung sehr gut zur Reinigung benutzen. Die Basizität der Aminophenolester ist so gering, daß zwar noch beständige Salze in conc. Salz- und Essigsäure gebildet werden, diese sind auch in weniger starken Säurekonzen-

2) D. R. P. 111 932.

trationen in der Hitze noch löslich, sind aber so stark gespalten, daß beim Erkalten das freie Amin ausfällt. In stark salzsaurer oder essigsaurer Lösung fallen die Amine als gut kristallisierte Salze aus, um bei Zusatz größerer Mengen Wasser den freien Aminoester abzuspalten, der in beiden Fällen voluminös aufgeschwämmte weiße Massen bildete. Die Acetate sind in 5 % Essigsäurelösung völlig hydrolysiert, und das ließ sich dann gut zur Reinigung benutzen. Wesentlich anders verhielt sich der Benzylester. Er war nicht durch Hydrolyse frei zu erhalten, zu seiner Reinigung wurde das salzsaure Salz benutzt, das schon aus 10 % Salzsäure ausfiel.

Die Aminoäther ließen sich auch nicht nach der Methode von Claisen und Eisleb herstellen, denn die Verätherung führte zugleich zur Besetzung der Amino-Wasserstoffe, die Reaktionsprodukte waren schmierige Körper, deren Verseifung zu keinem rechten Resultat führte. Ich ging deshalb so vor, daß ich die entsprechende Benzylidenverbindung herstellte, diese nach Claisen und Eisleb verätherte, dann die verätherte Verbindung mit verdünnter Schwefelsäure spaltete und so den Amino-Aether erhielt. Die Benzylidenverbindungen dieser Aether konnten nicht isoliert werden, scheinbar sind es Oele, die sich aber nicht unzersetzt destillieren ließen, selbst im Hochvakuum zersetzten sie sich.

Die Schmelzpunkte der homologen Aminoester zeigen eine Eigentümlichkeit, die aus der Kurve am besten zur Anschauung kommt. Während die Schmelzpunkte homologer Ester mit steigendem Molekulargewicht stetig abnehmen, zeigen die Aminoester der p-Oxy-Benzoesäure diese Stetigkeit nicht. Die Ester mit einer geraden Zahl von C-Atomen haben einen höheren Schmelzpunkt als die mit ungerader Zahl, die Kurve verläuft also in einer Zickzacklinie. Man trifft diese Erscheinung auch in anderen homologen Reihen, so z. B. bei den gesättigten aliphatischen Mono- und Di-Karbonsäuren.



Auch die Aether-Ester scheinen dieselbe Eigenschaft zu besitzen, denn der Methyläther mit 9 C-Atomen schmilzt bei 84°, der Aethyläther dagegen mit 10 C-Atomen bei 104°.

Es hatte auch keine Schwierigkeit, die vom m-Amino-p-Oxy-Benzoesäuremethylester gebildeten Schiffschen Basen herzustellen. Sie wurden nach dem allgemeinen Schema hergestellt, daß die in Form ihres Salzes in essigsaurer Lösung befindliche Base langsam unter stetem Turbinieren mit dem jeweiligen Aldehyd versetzt wurde, wobei sich dann sofort das Kondensationsprodukt ausschied. Nachfolgendes einstündiges Turbinieren brachte die Reaktion zum Ende. Die Aminoester ließen sich sehr gut, die Schiffschen Basen mehr oder weniger gut, mit n/10 NaOH und Nilblauchlorid vom Umschlags — P. H. — Intervall 10—11 als Indikator titrieren.

An Diphenylketen ließ sich nur die Verbindung mit Benzaldehyd anlagern, da nur diese ausreichend in Aether löslich ist. Das Diphenylketen wurde nach G. Schröter [3]) dargestellt. Das Quecksilberoxyd versagte anfangs stets die Oxydation des Benzilhydrazons zum Azibenzil, es war nicht möglich, mehr als Spuren — an der Rotfärbung des Benzols sichtbar — zu bekommen. Ich stellte mir das Oxyd schließlich selbst her, genau nach der Vorschrift des D.A.B. 6, und turbinierte die Lösung des Quecksilberchlorids, wodurch ein noch feiner gefälltes Oxyd ausfiel. Dieses Präparat, genau bei 30° getrocknet, leistete die Oxydation auch wirklich in einer halben Stunde, was wegen der leichten Zersetzlichkeit des Azibenzil notwendig ist. Wurde das Oxyd aber, wie es einmal geschah, zum schnelleren Trocknen nach dem Abnutschen noch mit Alkohol und dann mit Aether abgesaugt, so war keine Oxydation — genau so wenig wie vom roten Quecksilberoxyd — zu erreichen. Ein Erwärmen auf 30° unter längerem Absaugen an der Wasserstrahlpumpe machte das Oxyd wieder brauchbar. Offensichtlich wird der fein verteilte Stoff von schwer entfernbaren Resten Aether okkludiert, die dann die Reaktion verhindern.

Um zu den im Kern benzylierten Substanzen zu gelangen, wurden verschiedene Methoden versucht. In erster Linie waren benzylierte Derivate der p-Oxy-Benzoesäure beabsichtigt. Das einfachste Verfahren wäre das gewesen, die p-Oxy-Benzoesäureester mit Benzylchlorid der Friedel-Crafts'schen Reaktion zu unterziehen, oder das mit Benzoylchlorid zu tun und dann das Ketoderivat mit Jodwasserstoff zu reduzieren. Die Reaktion versagte aber auch in der für freie Phenole modifizierten Form, wonach ein Zusatz von Nitrobenzol als Verdünnungsmittel die entstehenden Alu-

3) Chem. Ber. 42/2346.

miniumverbindungen wieder löst und die Kernsubstitution eintreten läßt. Der einzig sichtbare Erfolg war die Spaltung des Esters und die Bildung eines unlöslichen Aluminats. Da bot sich in einer Reaktion, über die Zoltan Földi [4]) Mitteilung macht, das Mittel, die Benzylierungen vorzunehmen. Földi hat Kernbenzylierungen so erreicht, daß er den Benzolsulfosäurebenzylester zur thermischen Zersetzung brachte. Der Ester zerfällt bei 125° nach folgender Gleichung:

$$C_6H_5SO_2OCH_2C_6H_5 = C_6H_5SO_2OH + C_6H_5CH<$$

in Benzolsulfosäure, die sich stets quantitativ erfassen ließ, und wahrscheinlich intermediär Benzyliden unter Dehydrierung an der Methylengruppe. Unter dem Einfluß der Benzolsulfosäure entsteht dann Diphenylmethan, oder — wenn der Zerfall in Lösung vor sich gegangen ist — entsprechendes Substitutionsprodukt. Nach Untersuchungen von Földi ist der Vorgang der Reaktion so, daß das freie Benzyliden sich an den Benzolkern anlagert und sich dann unter Rückbildung des stabilen Benzolkerns nach Maßgabe der bereits vorhandenen Substituenten unter Aufhebung der Anlagerungsverbindung und Bildung der Benzylgruppe in die begünstigte Stellung umlagert. Nun hat Földi alle Untersuchungen nur an einmalig substituierten Benzolen gemacht, und von Disubstitutionsprodukten nur das Methylsalicylat benzyliert, nicht aber 1,4-substituierte Benzole. Die Reaktion verlief gut, auch an in p-Stellung alkyliertem Phenol oder Anisol, sobald aber zur OH- oder OCH_3-Gruppe in p-Stellung Jod, Brom oder NO_2 standen, verlief die Reaktion anormal. Daß p-Nitrophenol sich nicht benzylieren ließ, war nicht unerwartet, denn Földi hatte schon beobachtet, daß sich Nitrobenzol auch nicht benzylieren ließ. Während also p-Kresolmethyläther recht gute Ausbeuten an benzylierter Substanz gab, ergab das Jodanisol merkwürdige Umsetzungen. Letzteres bot die Aussicht, sich vermittels der Grignard-Reaktion in benzylierte Anissäure umwandeln zu lassen. Der Umsatz mit dem Benzolsulfosäurebenzylester erfolgte sehr gut, die Temperatur stieg sprunghaft von 136 auf 155°, die gelbliche Farbe der ursprünglichen Mischung schlug aber beim Zerfall des Esters in purpurrot um, diese Farbe blieb auch nach dem Erkalten und dem Auswaschen der Benzolsulfosäure. Weder Säuren noch Alkalien konnten das Präparat wieder entfärben. Auch der Versuch, das Jodanisol zurückzugewinnen, scheiterte, denn der Siedepunkt des Jodanisol von 240° bei 758 mm war schon weit überschritten, als erst ein wenig von der roten Flüssigkeit ohne einen einheitlichen Siedepunkt überging. Die Erwartungen, die Földi bzgl. der Breite der Anwendung der Reaktion hatte, müssen wohl dahin einge-

4) Ber. 61/1928/II/1609.

schränkt werden, daß stark negative Substituenten, wie Brom — das Brom-Anisol verhielt sich genau wie das Jod-Anisol — Jod, Nitro die Reaktion verhindern oder in eine andere Richtung lenken. Ebenfalls vergeblich war der Versuch, den benzylierten p-Kresolmethyläther, ein nach der Földi'schen-Reaktion gewonnenes Oel vom S. P. 169/72 bei 11 mm in die benzylierte Anissäure umzuwandeln. Die Substanz wurde auf 140° erwärmt und dann Chlor bis zu einer der Anlagerung von 3 Chloratomen entsprechenden Gewichtszunahme eingeleitet. Darüber hinaus fand auch keine Gewichtszunahme statt, die Substanz war aber so stark zersetzt, daß eine Aufarbeitung aussichtslos erschien. Auch ein Versuch mit der Etard'schen Reaktion, wonach kernständige Methylgruppen Chromylchlorid anlagern und sich durch Zufügen von kaltem Wasser dann in Aldehyde spalten lassen, führte nicht weiter. Zwar wurden genau entsprechend 2 Molekülen Chromylchlorid angelagert, das Additionsprodukt, ein schokoladenbraunes Pulver, ließ sich auch gut isolieren, aber alle Versuche, zum Aldehyd zu gelangen, scheiterten, es wurde stets wieder benzylierter Kresolmethyläther erhalten. Der Versuch, den benzylierten Kresoläther mit Kali zur Säure zu oxydieren, ergab zwar ein positives Resultat, aber die Ausbeute war zu gering, um so Ausgangsmaterial herzustellen.

Ich ging nun dazu über, die benzylierte p-Oxybenzoesäure durch Benzylierung von Derivaten der p-Oxybenzoesäure selbst herzustellen. Bei der Umsetzung des Sulfosäureesters mit p-Oxybenzoesäuremethylester zeigte sich etwas sehr Unerwartetes. Zur Benzylierung waren 100 gr p-Oxybenzoesäuremethylester mit 50 gr Benzolsulfosäureester langsam erhitzt worden, bei 139° sprang die Temperatur auf 156° und die vorher farblose Flüssigkeit färbte sich grasgrün. Während sich der nichtbenzylierte Ester bei 186/88° und 17 mm sehr gut destillieren läßt, ließ sich aus dem umgesetzten Gemisch nach dem Auswaschen der Benzolsulfosäure nichts destillieren, obwohl die Temperatur der auch in der Hitze grünen Substanz bis 244° bei 13 mm gestiegen war und die Substanz sich bereits zu schwärzen anfing. Um eine Trennung von benzyliertem und nichtbenzyliertem Ester zu erreichen, wurden 57,5 gr des grünen Gemisches mit Dimethylsulfat methyliert und dann destilliert. Es wurden 42 gr p-Methoxybenzoesäuremethylester aufgefangen und dann noch ein zwischen 248/267° übergehendes braunes Oel, das auch nach tagelangem Stehen nicht erstarrte und sich nicht in eine identifizierbare Form bringen ließ. Die Menge an dieser Substanz betrug ca. 10 gr. Es ist anzunehmen, daß dieser Körper ein polymerer Kohlenwasserstoff ist.

Zur endgültigen Darstellung der benzylierten p-Oxybenzoesäure benutzte ich dann den p-Methoxybenzoesäuremethylester, der sich sehr gut benzylieren ließ, die Ausbeute betrug etwa 50 %. Der benzylierte Aether-Ester wurde zur benzylierten Anissäure verseift, die interessante Eigenschaften zeigte. Bei der Destillation dieser Säure im geringen Vakuum hinterblieb nach dem Ausschütteln des Destillats mit Sodalösung eine geringe Menge einer Substanz, die als benzylierter p-Oxybenzoesäuremethylester bestimmt wurde. Dieser Körper kann sich nur unter Wanderung des Methyl vom OH zur COOH-Gruppe gebildet haben. Solche Wanderungen sind nun nicht selten, es sei nur an die Darstellung des Methylsalicylats erinnert, wo — vom Anisol ausgehend — die Methyläthersalicylsäure hergestellt und diese durch längeres Erhitzen bei gewöhnlichem Druck in Methylsalicylat umgewandelt wird. Eingehende Untersuchungen über solche Methylwanderungen sind in den unten [5]) angeführten Arbeiten gemacht worden. In ersterer Arbeit sind Untersuchungen auch bzgl. des Einflusses saurer Substituenten, besonders der NO_2-Gruppe, gemacht worden. Die Resultate waren die, daß der zunehmend saure Charakter des Phenols die Methylgruppe auch mehr zur Wanderung befähigte, Acidität und Ausbeute an umgelagertem Körper gehen völlig parallel. Von den nicht substituierten Oxy-Benzoesäuren sind mit dem Grade der Entfernung der Hydroxyl- und Carboxyl-Gruppen die Salicylsäure sehr stark, die Meta-Säure weniger und die Para-Säure gar nicht merklich zur Wanderung befähigt. Daß hier bei der benzylierten Anissäure eine Wanderung eintritt, ist sicher in der vicinalen stark negativen Benzylgruppe zu suchen. Wurde die Benzyl-Anissäure im Acylierungskölbchen, wie bei der Konstitutionsbestimmung beschrieben, ½ Stunde auf 260° erhitzt, so war sie unter Kohlensäureentwicklung zersetzt, aber es hatte sich nicht nur das — wie später beschrieben — zur Ortsbestimmung benutzte Benzylanisol und der benzylierte p-Oxy-Benzoesäuremethylester gebildet, sondern auch noch ein Phenol, denn der zu Anfang ganz geruchlose Ansatz roch jetzt deutlich danach. Leider konnten quantitative Ansätze wegen Materialmangels nicht gemacht werden. Auch zum chemischen Nachweis als o-Benzylphenol war nicht genügend Substanz vorhanden, durch Eisenchloridlösung läßt es sich anscheinend ebensowenig wie das p-Benzylphenol nachweisen. Es ist aus der Tatsache des Auftretens von Phenol zu schließen, daß die Methylwanderungen sich nicht bloß innerhalb eines Moleküls vollziehen, denn sonst könnte nicht wegen der Beständigkeit des benzy-

5) Mts. H. f. Chemie, 29/139.
A. 142/327.

lierten p-Oxybenzoesäuremethylesters — er zersetzt sich auch bei längerem Erhitzen auf 260 ° nicht — freies Benzylphenol entstehen. Es ist sehr wahrscheinlich, daß auch beim benzylierten Methylsalicylat solche Wanderungen eingetreten sind, denn beim Ueberdestillieren des benzylierten Produktes im Hochvakuum bei 184/187 ° war das Destillat fast ganz erstarrt, während dasselbe Destillat, bei 202 ° und 12 mm überdestilliert, eine halbweiche Masse bildete. Leider wurde diese erst nachträglich durch die Beobachtungen bei der Benzyl-p-Oxybenzoesäure erinnerte Erscheinung bei der Darstellung des benzylierten Methylsalicylats nicht weiter verfolgt, diese Wanderungen sollen aber Gegenstand einer eingehenderen Untersuchung werden. Vermutlich herrscht ein Gleichgewicht zwischen Phenoläthersäure und Phenolsäureester, das bei der geringen Temperatur von 184/87 ° noch nicht in Erscheinung tritt, bei 202 ° aber schon merkbare Mengen von benzylierter Aethersäure enthält.

Die Benzylierung des Methylsalicylats zeigte außer den Abweichungen des Siedepunktes des Benzylmethylsalicylats und des Schmelzpunktes der freien Benzylsalicylsäure von den Angaben Földi's nichts Bemerkenswertes.

II.

In der nachstehenden Tabelle sind die gegenüber Hefe aufgefundenen Wirkungsgrade angegeben.

Substanz	Wirkungsgrad.
Phenol	1
m-Nitro p-Oxybenzoesäure	7.3
„ „ Methylester	3.9
„ „ Aethylester	4.7
„ „ Propylester	5,5
„ „ Butylester	6.2
„ „ Amylester	23.—
„ „ Benzylester	5
m-Amino p-Oxybenzoesäure	—.—
„ „ Methylester	1.3
„ „ Aethylester	1.44
„ „ Propylester	1.74
„ „ Butylester	5.52
„ „ Amylester	8.9
„ „ Benzylester	4.85
„ „ Propylester . HCL	1.—
„ „ Butylester . HCL	3.94
4-Benzylphenol	18.3
4-Benzylsalicylsäure	13.12
m-Benzyl p-Oxybenzoesäure	3.04
m-Benzyl p-Oxybenzoesäuremethylester	38.8
4-Benzylmethylsalicylat	9.7
4-Benzylaethylsalicylat	10.25

Mit Ausnahme des salzsauren Amino-Propyl und -Butylesters, weiter des 4-Benzylphenol und der 4-Benzylsalicylsäure sind alle Stoffe in 7,6 % Alkohol enhaltender Gärlösung, wie im besonderen Teil beschrieben, untersucht worden. Die Wirkungsgrade sind dementsprechend auch gegen wässrige Phenolkonzentrationen bestimmt worden, während die der übrigen Substanzen durch Vergleich mit 7.6 % Alkohol enthaltenden Phenollösungen erhalten wurden. Bezüglich der Werte für die m-Nitro- und m-Amino-Säure ist zu bemerken, daß sie in ihrem gegenseitigen Verhältnis, wie auch in ihrem Wirkungsgrad den Erwartungen entsprechen. Ueber die Wirkung der Aminosäure läßt sich nur sagen, daß sie bedeutend schwächer ist als Phenol, der Wirkungsgrad läßt sich aber auch nicht annähernd angeben, da bei einer Konzentration von 26 Millimol die Säure schon aus der alkoholischen Lösung ausfiel und eine gärungsverhindernde Wirkung noch nicht eingetreten war, sondern nur eben eine geringe Hemmung. Der Einfluß der Nitrogruppe auf die Wirkung ist augenscheinlich, die freie Säure ist ungefähr dreimal so stark wie die nicht nitrierte. Dabei zeigt die Nitrosäure eine Erscheinung, wie sie durch Th. Sabalitschka für die o-Oxybenzoesäure nachgewiesen ist,[6]) die Ester der Nitrosäure wirken nämlich schwächer als die freie Säure, bis auf den Amylester, der ganz bedeutend aus der Reihe springt. Dagegen zeigen die Aminoester die von Th. Sabalitschka bei der p-Oxy-Benzoesäure gemachten Beobachtungen, daß der Wirkungsgrad der freien Säure am tiefsten liegt und die aller Ester beträchtlich darüber. Wie man sieht, ist die Wirkung bei den durch die positiv acidificierende NO_2-Gruppe substituierten Estern durchweg mehr oder weniger stärker als bei den durch die negativ acidificierende NH_2-Gruppe substituierten Estern. Bei dem Aminoester verwundert noch der plötzliche Sprung um mehr als das dreifache gegenüber dem Propylester, doch hat das sicher seinen Grund darin, daß der Butylester ca. achtmal schwerer löslich ist als der Propylester. Ob der Nitro- und Amino-Gruppe an sich ein Wert für die Beeinflussung der Gärung zukommt, hätte sich am besten an ihren Aether-Estern ermitteln lassen, diese sind aber so schwer löslich, daß sich keine Untersuchungen anstellen ließen. Auch die Schiffschen Basen konnten wegen ihrer geringen Löslichkeit nicht untersucht werden, ebenso wenig wie die Additionsverbindung aus Diphenylketen und der Benzylidenverbindung des m-Amino p-Oxybenzoesäuremethylester. Bei dem salzsauren Propylester bestätigt sich die Beobachtung aus

6) Desinfektion 11 — Heft 7—10 (1926).
Apothekerzeitung 43, 670 (1928).
Pharmazeutica Acta Helvetiae 3, 103 (1928).

früheren Arbeiten, daß zur Erreichung stark wirkender Körper die Löslichkeit in Wasser gering sein muß. Bei dem salzsauren Butylester wird dies ganz offensichtlich, denn beim Gärversuch war zu beobachten, daß noch die vorangehende Konzentration, die 16.8 Millimol enthielt, durch ausgefallenen Butylester getrübt war. Es liegt also fast nur der schwer lösliche Butylester als wirkend vor, deshalb auch die stärkere Annäherung an den Wirkungsgrad des reinen Butylester.

Bezüglich der benzylierten Verbindungen sind dieselben Beobachtungen zu machen wie schon früher bei der Salicylsäure und der p-Oxy-Benzoesäure, der o- und p-Oxy-Phenylpropionsäure [7]) und wie auch bei der in Parallele gestellten Nitro- und Amino-p-Oxybenzoesäure. Die Wirkung der Orthosäure ist stärker als die der Parasäure, während sich die Wirkungen der Ester umgekehrt verhalten, um sich bei dem benzylierten m-Benzyl p-Oxy-Benzoesäuremethylester zum größten Wert von 38.8 zu steigern. Ueber die Kernbenzylierungen läßt sich zusammenfassend sagen, daß sie die Wirksamkeit ganz beträchtlich heraufsetzen, es geht aber damit auch eine solche Abnahme der Löslichkeit parallel, daß der praktischen Anwendung schon beim Methylester bei beiden Säuren ein Ziel gesetzt ist.

Vergleicht man die hier gemachten Beobachtungen mit den früher von Th. Sabalitschka angegebenen Wirkungsgraden gegenüber Hefe, [8]) so ergibt sich der einleitend geäußerten Vermutung gemäß tatsächlich bei der p-Oxybenzoesäure eine Steigerung der Wirkung nach Einführung der Nitro-Gruppe und eine Herabsetzung nach Einführung der Amino-Gruppe. Anders aber verhalten sich die Ester beider Säuren. Hier ist die Wirkung der nitrierten und amidierten Verbindungen stets geringer als die der nicht substituierten p-Oxybenzoesäureester. Es besteht somit für die Carboxylgruppe eine sichtbare Erhöhung oder Herabsetzung der Wirkung, parallel mit der positiven oder negativen Acidificierung, nicht aber für die phenolische Hydroxyl-Gruppe der Ester. Allerdings wirken die Nitro-Ester durchwegs etwas stärker als die Amino-Ester.

Die für die Benzylgruppe beobachtete erhebliche Wirkungssteigerung dürfte daher auch weniger zu der Erhöhung der Acidität des phenolischen Hydroxyls durch diese Gruppe in Beziehung stehen, sondern mehr zu der Vergrößerung des Moleküls durch Einführung dieses relativ großen Alkyls. Desgleichen dürfte die Wirkungssteigerung bei Halogen-Einführung, die ja der Ausgangspunkt dieser Untersuchung war, mehr eine spezifische Eigenschaft des Halogens selbst sein und weniger auf der Acidificierung des

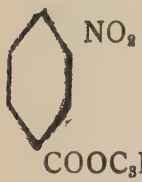
7) Abbas, Dissertation Bln. (1929).
8) Pharm. Acta Helvet. (3, 103, 1928).

phenolischen Hydroxyls beruhen. Daß die Wirkung der p-Oxybenzoesäureester überhaupt nicht von dem phenolischen Hydroxyl oder dessen Acidität abhängig ist, zeigt die ebenfalls von Th. Sabalitschka [8]) gemachte Beobachtung, wonach beim Verschluß dieses Hydroxyls durch Alkyl, also bei Verätherung der p-Oxybenzoesäureester, deren Wirkung noch ansteigt.

Versuche.

I.

M — Nitro p-Oxybenzoesäurepropylester.



Diese Verbindung habe ich auf zwei verschiedene Arten hergestellt, einmal durch Nitrieren des Propylester, und dann aus der m-Nitro p-Oxybenzoesäure durch Verestern mit Propylalkohol. Zur Darstellung nach der ersten Methode erhitzte ich 20 gr Ester mit 150 gr 12 % Salpetersäure zirka eine Stunde lang auf dem siedenden Wasserbad, wobei sich der Nitroester als rotbraunes Oel am Boden des Gefäßes abschied. Er wurde durch Dekantieren von der Salpetersäure getrennt und nach dem Erstarren zur rotgelben Masse durch zweimalige Kristallisation aus 90 % Alkohol auf den F. P. 60/61° gebracht. Der zweite Weg führte über die p-Oxy-m Nitro-Benzoesäure, [9]) die ich durch Nitrieren der p-Oxybenzoesäure mit 12 % Salpetersäure und nachfolgende Reinigung über das Ammonium- und weiter das Bariumsalz in guter Ausbeute erhielt. In eine Lösung von 15 gr der Säure in 75 gr Propylalkohol leitete ich unter Erhitzen auf dem Wasserbad und unter Rückflußkühlung mehrmals einen langsamen Strom von getrocknetem Salzsäuregas bis zur Sättigung ein und beendete die Veresterung nach sechs Stunden. Die Lösung hatte sich dabei zunehmend dunkel gefärbt. Nach dem Verdunsten des Propylalkohols blieb eine rotes Oel zurück, das bald erstarrte und zweimal mit reichlichen Mengen Wasser zur Entfernung nicht veresterter Säure ausgekocht wurde. Wegen der geringen Löslichkeit des Nitroesters war das mit keinen merklichen Substanzverlusten verbunden. Der nach dem Dekantieren des Wassers erstarrte, rein gelb gefärbte Ester zeigte nach zweimaliger Kristallisation aus 90 % Alkohol wie der durch

9) Ber. 29/II/1756.

Nitrierung gewonnene den F. P. 60/61°. Soweit die dargestellten Ester zufolge ihres sauren Hydroxyls direkt titrierbar waren, wurde die Titration zu ihrer Charakterisierung herangezogen. Für die Nitro-Ester diente Phenolphtalein, für die übrigen Ester Nil-Blau-Chlorid als Indikator. Von letzterem benutzte ich eine 0.1 %-Lösung, und zwar 10 Tropfen auf je 50 ccm. Titrationsgemisch. Die Ester wurden vor der Titration in 30/40 %igem Alkohol gelöst und nach Zusatz des Indikators mit n/10 KOH bis zum Umschlag versetzt.

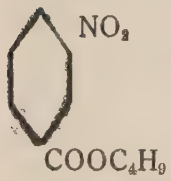
Mol Gew. 225.1

Direkte Titration 0.2350 gr verbrauchten 10.6 cc. n/10 KOH, berechneter Verbrauch 10.44 cc.

Subst. 0.1187 CO_2 0.2314 % C 53.17 ber. % C 53.31
H_2O 0.0524 % H 4.94 ber. % H 4.93

Subst. 0.1439
N = 7.95 cc. t = 18 b = 759 mm gef. % N 6.36 ber. 6.22

m-Nitro p-Oxybenzoesäurebutylester.



Die Darstellung erfolgte nach der Methode von Fischer und Speyer, indem ich in eine Lösung von 15 gr m-Nitro-p-Oxybenzoesäure in 75 gr Butylalkohol dreimal getrocknetes Salzsäuregas bis zur Sättigung einleitete. Die Aufarbeitung war dieselbe, wie beim Propylester beschrieben. Nach dem Auswaschen der freien Nitrosäure versuchte ich, das Oel durch Abkühlen auf —10° zum Erstarren zu bringen, doch ohne Erfolg, auch nach wochenlangem Stehen im Vakuumexsikkator erstarrte es nicht. Zur Reinigung wurde deshalb zweimal im Vakuum destilliert und das hellgelbe Oel, das unzersetzt überging, bei 8 mm und 174/176° aufgefangen.

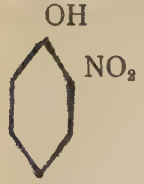
Mol. Gew. 239.1.

Direkte Titration 0.2610 gr verbrauchten 10.9 cc. n/10 KOH, berechneter Verbrauch 10.92 cc.

Subst. 0.1140 gr.
CO_2 0.2303 gef. % C 55.10 ber. % C 55.204
H_2O 0.0560 gef. % H 5.50 ber. % H 5.479

Subst. 0.1595.
N = 8.25 cc. — 18° — b. 751 mm gef. % N = 5.89 ber. % N 5.86

m-Nitro-p-Oxy-Benzoesäureisoamylester.



Zur Darstellung dieses Esters ging ich vom Isoamylester aus, den ich nach den Angaben von Boldt [10]) herstellte, allerdings bei höherer Temperatur und auch längerer Reaktionsdauer, die Ausbeute war dann auch recht gut im Gegensatz zu Boldt's Mitteilung. Vielleicht ist die Temperatur des Wasserbades, bei der Boldt verestert hat, nicht ausreichend gewesen, denn durch 24stündiges Erhitzen bei 125/130 ° im Oelbad habe ich aus 35 gr Para-Oxybenzoesäure 47 gr Ester bei 242/243 ° abdestilliert, was einer Ausbeute von 67 % entspricht. Der nach einigen Tagen erstarrte und dann umkristallisierte Ester wurde durch einstündiges Erwärmen auf dem Wasserbad mit 10 % Salpetersäure nitriert, das am Boden befindliche Oel mehrmals mit heißem Wasser ausgewaschen und bei 2 mm und 177/79 ° ohne die geringste Zersetzung überdestilliert. Die bald zur Kristallmasse erstarrende Substanz bildete aus absolutem Alkohol kristallisierend, kleine, nur schwach gelb gefärbte Nadeln, die den F. P. 58 ° hatten.

Mol. Gew. 253.12.

Direkte Titration 0.1927 gr verbrauchten 7.75 cc. n/10 KOH, berechneter Verbrauch 7.61 cc.

Subst. 0.1210.

CO_2 0.2532	gef. % C 57.07	ber. 56.89
H_2O 0.0631	gef. % H 5.84	ber. 5.966

Subst. 0.1380.

N. 6.7 cc. 18 ° — b. 756 mm gef. % N. 5.57 ber. 5.53

m-Nitro-p-Oxy-Benzoesäurebenzylester.

Ein kleines Quantum erhielt ich durch Verestern der Nitrosäure mit Benzylalkohol nach Fischer und Speyer,

10) Boldt, Dissertation, Berlin 1928.

doch war die Ausbeute sehr gering. Nur wenig besser gelang die Darstellung durch Behandeln des Natriumsalzes der Nitrosäure mit Benzylchlorid und wenig absol. Alkohol im Einschlußrohr unter Druck. Ein größeres Quantum, wie ich es zur Reduktion zum Aminoester brauchte, stellte ich durch Nitrieren des Benzylesters dar. 20 gr Ester wurden mit 150 gr 10 % Salpetersäure 1 Stunde auf dem Wasserbad erhitzt, wobei sich der Nitrokörper als rotes Oel am Boden absetzte. Den bei mäßiger Wärme flüssigen Körper trennte ich im Scheidetrichter von der Salpetersäure und ließ ihn erstarren, was etwa einen Tag dauerte. Aus 90 % Alkohol umkristallisiert, zeigte er gelbbraune Nadeln vom F. P. 82°.

Mol. Gew. 273.1.

Direkte Titration. 0.2281 gr verbrauchten 8.4 cc. n/10 KOH, berechneter Verbrauch 8.35 cc.

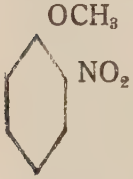
Subst. 0.1311.

CO_2 0.2952	gef. % C 61.41	ber. % C 61.52
H_2O 0.0477	gef. % H 4.07	ber. % H 4.065

Subst. 0.1369.

N. 6.40 cc. 19° — 756 mm gef. % N 5.34 ber. 5.13.

m-Nitro-p-Methoxy-Benzoesäuremethylester.

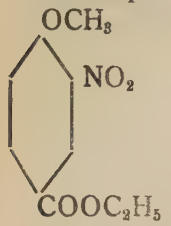


Diese Verbindung wird zuerst von Cahours [11]) erwähnt und dann von Goldschmidt und Polonowska, [12]) ersterer gab den F. P. 108° an, letztere den F. P. 109/110°. Cahours stellte sie her durch Verestern der Nitroanissäure, Goldschmidt und Polonowska durch Nitrieren des Methoxy-Methylesters. Dieser Weg war der ungeeignetere, da in sehr conc. Säure gearbeitet werden muß, wobei eine beträchtliche Spaltung des Esters eintritt. Ich veresterte die Nitroanissäure mit Dimethylsulfat, was ganz gute Ausbeuten gab und den Vorzug der größeren Einfachheit und Schnelligkeit hatte. 19.7 gr Nitroanissäure wurden in 100 cc. n/1 Natronlauge gelöst und unter Schütteln mit 12.6 gr Dimethylsulfat versetzt. Der sich in der Wärme ölig ausscheidende Ester wurde im Scheidetrichter abgetrennt und nach dem Erstarren nach zweimaligem Umkristallisieren aus

11) A. 56/315.
12) B. 20/2411.

90 % Alkohol als schwach gelbliche Täfelchen vom F. P. 108 ° erhalten.

m-Nitro p-Methoxy-Benzoesäureäthylester.



Cahours hatte diese Verbindung [13]) durch Sättigen der Nitroanissäure mit getrocknetem Chlorwasserstoff als Täfelchen vom F. P. 98/100 ° erhalten. Sehr einfach gestaltete sich wieder die Darstellung aus der Nitroanissäure. Ich löste 19.5 gr Säure in 100 cc. n/l Natronlauge und gab unter stetem Schütteln innerhalb von 10 Minuten 16 gr Diäthylsulfat in kleinen Portionen hinzu. Das Schütteln wurde noch 30 Minuten unter Zugabe von 10 cc. n/l Natronlauge fortgesetzt und schließlich das am Boden abgeschiedene Oel im Scheidetrichter getrennt. Nach zweimaliger Kristallisation aus 90 % Alkohol zeigten die kleinen Täfelchen den F. P. 97/98 °.

m-Nitro-p-Methoxybenzoesäurepropylester.

Diese Verbindung habe ich über den m-Nitro-p-Oxy-Benzoesäurepropylester erhalten. Wie schon im allgemeinen Teil erwähnt, lassen die Nitrophenolester als zu saure Phenole die Verätherung nach der Claisen'schen Methode nicht zu, ich behandelte deshalb das Kaliumphenolat des Propylesters mit Methyljodid im Einschlußrohr. Das Phenolat wurde nach dem von Schweitzer [14]) angegebenen Verfahren durch Ausfällung aus einer ätherischen Lösung mit methylalkoholischer Kalilauge hergestellt. Ich gab 24.9 gr des Phenolats zusammen mit 15 gr absol. Alkohol und 14 gr Methyljodid in ein mit Manometer versehenes Druckrohr und erhitzte die Mischung 5 Stunden lang auf

13) A/56/314.
14) Schweitzer, Dissertation Berlin, 1928.

125°. Den gebildeten dicken Brei zog ich mehrmals mit siedendem Alkohol aus und dampfte die vereinigten Auszüge zur Trockne ein. Der Rückstand war ein nach mehreren Stunden erstarrtes braunes Oel, das bei 16 mm und 213/215° überdestillierte und — nach dem Erstarren aus 90 % Alkohol umkristallisiert — kleine Plättchen bildete, die den F. P. 63.5 hatten.

Mol. Gew. 239.1.

Subst. 0.1305.

CO_2 0.2633	gef. % C 55.03	ber. % C 55.21
H_2O 0.0647	gef. % H 5.55	ber. % H 5.48

Subst. 0.1659.

N. 8.40 cc. 18° — 758 mm gef. % N 5,82 ber. % N 5.86

m-Nitro-p-Methoxy-Benzoesäureallylester.

19.7 gr Nitroanissäure wurden in 75 gr Allylalkohol gelöst und nach der Methode von Fischer und Speyer während 8 Stunden verestert. Ich versetzte sodann die Lösung mit dem gleichen Quantum Aether, schüttelte das Gemisch mehrmals zur Entfernung der freien Säure mit 5 % Sodalösung aus und destillierte den nach dem Verdampfen des Aethers verbleibenden Rückstand bei 207° und 11 mm über. Das nach einigen Tagen erstarrte gelbliche Destillat kristallisierte ich aus 90 % Alkohol um und erhielt den Körper in kleinen Tafeln, die den F. P. 47/48° hatten.

Subst. 0.1031.

Mol. Gew. 237.1.

CO_2 0.2097	gef. % C 55.47	ber. % C 55.67
H_2O 0.0437	gef. % H 4.74	ber. % H 4.68

Subst. 0.1449.

N. 7.65 cc. 20° — 758 mm — gef. % N. 6.01 ber. % 5.91

m-Nitro-p-Methoxy-Benzoesäurehexylester.

Die Darstellung erfolgte nach der Methode von Fischer und Speyer in Uebereinstimmung mit den bereits beschriebenen Methoxyverbindungen, doch war die Ausbeute infolge von Verbrennung der Substanz beim Einleiten von Salzsäuregas schlecht. Nach den üblichen Reinigungsverfahren wurde der ölige Ester zwischen 215/228 ° und 11 mm überdestilliert und bei erneuter Destillation bei 11 mm und 224/226 ° aufgefangen. Der Ester bildete ein hellgelbes Oel, das auch in der Kälte nicht kristallisierte.

Mol. Gew. 281.15.

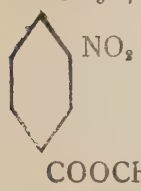
Subst. 0.1198.

CO_2	0.2619	% C 59.62	ber. % C 59.75
H_2O	0.0719	% H 6.72	ber. % H 6.811

Subst. 0.1305.

Nr. 5.45 cc. — 17 ° — 758 mm gef. % N. 4.83 ber. % N 4.98.

m-Nitro-p-Propoxy-Benzoesäuremethylester.



Die Darstellung dieses Körpers erfolgte im Einschlußrohr unter Druck, und zwar erhitzte ich 22.1 gr Kaliumphenolat des p-Oxy-m-Nitrobenzoesäuremethylesters mit 12.2 gr Propylbromid und 15 gr Methylalkohol 5 Stunden lang auf 130 °. Der durch mehrmaliges Auslaugen des gebildeten braunen Breies mit heißem Alkohol hergestellte Auszug wurde eingeengt und das hinterbleibende Oel dann bei 11 mm und 144/146 ° destilliert.

Mol. Gew. 239.1.

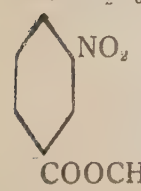
Subst. 0.1311.

CO_2	0.2647	gef. % C 55.07	ber. % C 55.21
H_2O	0.0657	gef. % H 5.61	ber. % H 5.48

Subst. 0.1331.

N. 6.85 cc. — 18 ° — 7.61 mm — gef. % N 5.94 — ber. % N 5.86.

m-Nitro-p-Benzyloxy-Benzoesäuremethylester.



Diese Verbindung war die einzige aus der Reihe der Nitroäther, welche sich durch Verätherung nach der Claisen'schen-Methode herstellen ließ, was mit der größeren Beweglichkeit des Halogens im Benzylchlorid zusammenhängen mag. Zur Darstellung erhitzte ich 19.7 gr m-Nitro-p-Oxybenzoesäuremethylester mit 13.8 gr fein gepulvertem Kaliumcarbonat, 50 gr Aceton und 13 gr Benzylchlorid 6 Stunden auf dem Wasserbad unter Rückflußkühlung. Dann wurde das Aceton verdampft, der feste Rückstand mit je 50 gr 90 % Alkohol viermal ausgekocht, die vereinigten Auszüge auf die Hälfte eingeengt und heiß filtriert. Nach mehrstündigem Stehen hatte sich der Benzyläther in schönen breiten, fast farblosen Nadeln abgeschieden. Da sich auch unverätherter Phenolester mit auskristallisiert hatte, pulverte ich die gesamte Menge der Kristalle und saugte so lange mit 5 % schwach erwärmter Natronlauge auf der Nutsche ab, bis die ablaufende Lauge nur noch ganz schwach gelb gefärbt war. Der so gereinigte Aetherester wurde jetzt zweimal aus 90 % Alkohol umkristallisiert und zeigte den F. P. 107/108 °. Der Versuch, den Körper zum Amin zu reduzieren, ergab ein negatives Resultat, das auch in Parallele steht zu Beobachtungen bei der Reduktion vom Benzyläther des Nitrophenols. Die Reduktion mit Zink und Salzsäure, ebenso mit Aluminiumamalgam, ergab als Endprodukt m-Amino-p-Oxybenzoesäuremethylester, es war also die Benzylgruppe abgespalten worden. Auch die katalytische Reduktion ergab dasselbe Resultat. Es ließ sich mit der Apparatur annähernd genau feststellen, daß statt 3 Molekülen Wasserstoff deren 4 verbraucht waren. Vielleicht hätte die Reduktion mit ganz schwachen Reduktionsmitteln zum Ziel geführt, doch war inzwischen die Unbrauchbarkeit der Aminoäther für die Gärungsverhinderung festgestellt worden, so daß der Körper nicht weiter interessierte.

Mol. Gew. 287.1.

Subst. 0.1410.

CO_2	0.3246	gef. % C	62.79	ber. % C	62.70
H_2O	0.0580	gef. % H	4.60	ber. % H	4.56

Subst. 0.1542.

N. 670 cc. — 18 ° — 739 mm — gef. % N 5.00 ber. % N 488

m-Amino-p-Oxybenzoesäurepropylester.

Ich stellte mir durch gelindes Erwärmen eine Lösung von 19.5 gr p-Oxybenzoesäurepropylester in 400 gr 6 % Sodalösung her, nachdem ich schon vorher 20 gr, also etwas mehr als die theoretische Menge, Sulfanilsäure diazotiert hatte. Beide Lösungen wurden genau auf 0° gehalten, wobei sich zwar ein großer Teil des Esters ausschied, was aber auf den Verlauf der Kuppelungsaktion keinen Einfluß hatte. Ich gab dann die Diazolösung unter Turbinieren im langsamen Tempo zur Esterlösung hinzu, und unter Bildung eines braunroten Farbstoffes ging die Reaktion vor sich. Nachdem die Mischung unter stetem Rühren noch 2 Stunden lang bei der Temperatur von 0° gehalten war, wurde der Farbstoff mit Kochsalz ausgesalzen und an der Nutsche abgesaugt. Der braune Farbstoff — die Ausbeute betrug rund 20 gr — gelangte sofort nach dem Trocknen zur Reduktion. Zu diesem Zweck schlämmte ich den Farbstoff mit 30 gr Wasser an und gab langsam 100 gr einer 30 % Zinnchlorürlösung hinzu. Um einer merklichen Spaltung des Esters zu begegnen, kühlte ich durch Eintauchen des Gefäßes in eine Kältemischung. Die Spaltung in Aminopropylester und Sulfanilsäure erfolgte fast momentan. Nachdem die braune Farbe gänzlich verschwunden war, filtrierte ich den nach einstündigem Stehen abgeschiedenen Niederschlag, der aus dem salzsauren Aminoester bestand, ab, saugte ihn mehrmals auf der Nutsche mit gesättigter Kochsalzlösung ab und löste ihn in 200 ccm Wasser. Eine Probe, mit 20 % Sodalösung versetzt, ließ den Ester anfangs rein weiß ausfallen, der Niederschlag verfärbte sich aber schon in wenig Zeit über violett in tief braun, wogegen eine Probe, mit Ammoniumcarbonat versetzt, rein weiß ausfiel, besonders in Gegenwart von etwas schwefliger Säure. Es wurde deshalb alles mit Ammoniumcarbonatlösung ausgefällt und der Ester dann mit Aether aufgenommen. Nach dem Verdampfen des Aethers hinterblieb ein bald erstarrendes braunes Oel. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Wasser, dem ich etwas Blutkohle zugab, erhielt ich den Ester in kleinen, reinweißen Nadeln, die sich nach längerer Zeit am Licht gelblich anfärbten und den F. P. 105/106° hatten.

Mol. Gew. 195.1.

Direkte Titration. 0.2158 gr verbrauchten 11.2 cc., berechneter Verbrauch 11.07 cc.

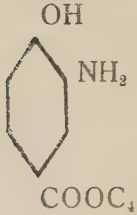
Subst. 0.1168 gr.

CO_2	0.2570	gef. % C 61.41	ber. % C 61.51
H_2O	0.0705	gef. % H 6.75	ber. % H 6.71

Subst. 0.1328.

N. 8.3 cc. — 17° — 758 mm gef. % N 7.22 ber. % N 7.18.

m-Amino-p-Oxy-Benzoesäurebutylester.



15 gr m-Amino-p-Oxybenzoesäure, die durch Verseifen des Methylesters erhalten war, wurden in 80 gr Butylalkohol gelöst. Ich erhitzte die Lösung auf dem Oelbad auf 120° unter Rückflußkühlung und leitete in sie mehrmals bis zur Sättigung einen langsamen Strom von getrocknetem Salzsäuregas ein. Da sich dabei das in Butylalkohol schwer lösliche salzsaure Amin ausschied, mußte lange Zeit, d. i. 24 Stunden, erhitzt werden, um eine zufriedenstellende Veresterung zu erhalten. Ich versetzte dann die Mischung mit der gleichen Menge Aether und schüttelte mehrmals mit 5 % Sodalösung aus. Der nach dem Verdampfen des Aethers und Butylalkohols verbleibende Rückstand ließ sich gut destillieren und ging bei 16 mm und 233°, bzw. 18 mm und 238/39° als wenig gelbliches Oel über, das erst nach wenigen Tagen unter geringer Verfärbung erstarrte. Da der Butylester etwa achtmal weniger löslich in Wasser ist als der schon ziemlich schwer lösliche Propylester, war es unmöglich, ihn aus Wasser umzukristallisieren. Auch andere Lösungsmittel ergaben keine Kristalle, ich fällte den Ester deshalb aus seiner Aetherlösung mit Benzin in Form kleiner Nädelchen aus. Der Schmelzpunkt war 81°. In fast derselben Reinheit, aber nicht kristallinisch, erhielt ich den Ester aus seinem Acetat. Mit einer 10 % Essigsäure unter Erwärmen in Lösung gebracht, schied sich das Acetat in Form glänzender Blättchen aus, die Kristallform verschwand aber nach dem Verdünnen auf 5 % Essigsäuregehalt mehr und mehr und nach 2 Stunden hatte sich dann das Acetat völlig in Essigsäure und den rein weißen, voluminös aufgeschwemmten Ester zerlegt. Er zeigte, so gewonnen, den Schmelzpunkt 80.5°.

Mol. Gew. 209.12.

Direkte Titration. 0.2314 gr verbrauchten 11.15 cc., berechneter Verbrauch 11.07 cc.

Subst. 0.1276.

CO_2	0.2954	gef. % C	63.14	ber. % C	63.12
H_2O	0.0834	gef. % H	7.31	ber. % H	7.22

Subst. 0.1607.

N. 9.43 cc 16° — 734 mm — gef. % N 6.79 ber. % N 6.70.

m-Amino-p-Oxybenzoesäureisoamylester.

15 gr m-Amino-p-Oxybenzoesäure wurden in 80 gr Isoamylalkohol unter Erwärmen gelöst und — wie beim Butylester — 24 Stunden auf dem Oelbad unter Rückflußkühlung und Einleiten von Salzsäure erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion gab ich zu der Mischung 80 ccm Aether und schüttelte darauf das Ganze mehrmals mit 5 % Sodalösung aus, wodurch auch gleichzeitig der Amylester aus seinem salzsauren Salz frei gemacht und im Amylalkohol-Aether-Gemisch gelöst wurde. Nach dem Verdampfen des Alkohols und des Aethers verblieb ein dunkles Oel, das nach einigen Tagen in kleinen Wärzchen erstarrt war. Der Versuch, den Ester über das salzsaure Salz zu reinigen, scheiterte daran, daß beim Alkalischmachen der wässrigen Lösung der Ester sowohl auf Zusatz von Soda, als auch Ammoniumcarbonat stark verfärbt ausfiel. Ich destillierte ihn deshalb bei 3 mm und 224/226° als fast farbloses Oel über, das beim Aufbewahren im Dunkeln nach einigen Tagen völlig erstarrt war. Zur weiteren Reinigung fällte ich den Amylester aus seiner ätherischen Lösung mit Benzin aus. Der F. P. war 94°, der aus seinem Acetat hydrolysierte Amylester zeigte den F. P. 93°.

Mol. Gew. 223.14.

Direkte Titration. 0.2541 gr verbrauchten 11.4 cc. n/10 KOH, berechneter Verbrauch 11.39 cc.

Subst. 0.1043.

CO_2	0.2464	gef. % C	64.43	ber. % C	64.53
H_2O	0.0717	gef. % H	7.69	ber. % H	7.69

Subst. 0.1528.

N. 8.75 cc. — 19° — 762 mm gef. % N 6.59 ber. 6.27

m-Amino-p-Oxy-Benzoesäurebenzylester.

Zur Darstellung dieses Körpers ging ich von dem vorher beschriebenen p-Oxy-m-Nitrobenzoesäurebenzylester aus. Ich löste 15 gr von diesem Ester in 150 ccm Alkohol und 25 ccm Wasser und gab dazu dann 10 gr Aluminiumamalgam. Nachdem die erste heftige Reaktion unter Sieden des Alkohols vor sich gegangen war, erhitzte ich zur Unterstützung und Vollendung der Reaktion noch zirka 1 Stunde auf dem siedenden Wasserbad, d. h. so lange, bis sich eine eingedunstete Probe des Filtrats in verdünnter Salzsäure völlig löste. Nach Beendigung der Reaktion wurde an der Nutsche abgesaugt und der Rückstand noch mehrmals im Soxhlet mit Aether ausgezogen. Die vereinigten Auszüge hinterließen nach dem Verdunsten des Alkohols und des Aethers einen nur wenig gefärbten Rückstand, der nach einigen Stunden in den für die Aminoester charakteristischen Wärzchen erstarrt war. Eine analysenreine Substanz erhielt ich durch Ausfällen aus der ätherischen Lösung mit Benzin. Im Gegensatz zu den beschriebenen Homologen ließ sich der Benzylester nicht aus dem Acetat erhalten, wohl aber fiel sein salzsaures Salz schon aus 10 % Salzsäure in schönen Kriställchen aus. Die Salze der übrigen Aminoester waren nur aus stärkerer Säure von zirka 20 % zu erhalten. Am besten wurden sie hergestellt durch Zugeben von mit Salzsäuregas gesättigtem absolutem Alkohol zur Lösung in absolutem Aether. Der Schmelzpunkt des Benzylester beträgt 94°.

Mol. Gew. 243.1.

Subst. 0.1254.

CO_2 0.3173	gef. % C 69.01	ber. % C 69.11
H_2O 0.0606	gef. % H 5.41	ber. % H 5.39

Subst. 0.1421.

N. 7.2 cc. — 16° — 756 mm — gef. % N 5.87 ber. % N 5.76

Direkte Titration. 0.2322 gr verbrauchten 9.6 ccm n/10 KOH, berechneter Verbrauch 9.55 ccm.

p-Methoxy-m-Amino-Benzoesäuremethylester.

Ueber diese Verbindung berichtet zuerst Cahours,[15]) der sie aus Nitroanissäuremethylester durch Reduktion mit alkoholischem Schwefelammon erhielt. Auwers[16]) hat sie

15) A. 109/26.
16) Ber. 30/1477.

aus derselben Verbindung hergestellt durch Reduktion mit Aluminiumamalgam in wässrig alkoholischer Lösung. Da mir zur Herstellung dieses Körpers der m-Amino-p-Oxybenzoesäuremethylester zur Verfügung stand, ging ich von diesem aus. Der Ester wurde durch Ueberführung in seine Benzylidenverbindung nach später beschriebener Weise gegen störende Veränderungen an der Aminogruppe geschützt und dann veräthert. Ich löste also 25,5 gr dieser Benzylidenverbindung in 50 gr Aceton und erhitzte die Lösung unter Zugabe von 13,8 gr feinst gepulvertem Kaliumcarbonat und 15 gr Methyljodid unter Rückflußkühlung 6 Stunden lang auf dem Wasserbad. Durch Zusatz von 70 ccm Aether wurde alles Lösliche von dem Rückstand, der aus Jodkali und Kaliumcarbonat bestand, getrennt, sodann wurde die Aether-Aceton-Lösung filtriert und eingedampft. Der Rückstand war ein nicht erstarrendes, eigentümlich riechendes, rotbraunes Oel, von dem sich eine Probe nur unter Zersetzung im Vakuum destillieren ließ. Ich erhitzte das Oel eine kurze Zeit mit 20 % Schwefelsäure, wobei völlige Aufspaltung in schwefelsaures Amin und Benzaldehyd erfolgte. Das Benzaldehyd konnte bei der nachfolgenden Filtration im Filter festgehalten werden, ein geringer Rest wurde aus der Amin-Lösung noch mit Aether ausgeschüttelt. Um das Amin frei zu machen, versetzte ich die Lösung mit 5 % Sodalösung bis zur Beendigung der Kohlensäureentwicklung, schüttelte mehrmals mit Aether aus und verdampfte die vereinigten Aetherauszüge. Der Rückstand destillierte bei 15 mm und 183° über. Das schwach gelb gefärbte Oel erstarrte in der Vorlage und konnte durch Kristallisation aus heißem Ligroin in farblosen Nadeln vom F. P. 84° erhalten werden, Auwers gibt 85/86° an.

Mol. Gew. 181.1.

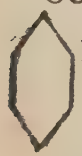
Subst. 0.1099.

CO_2	0.2396	gef. % C	59.46	ber. % C	59.64
H_2O	0.0604	gef. % H	6.15	ber. % H	6.13

Subst. 0.1451.

N = 9.75 cc. — 17° 752 mm — gef. % N 7.70 ber. 7.73.

p-Aethoxy-m-Amino-Benzoesäuremethylester.



Diesen noch nicht beschriebenen Körper habe ich nach demselben Verfahren wie beim Methyläther hergestellt.

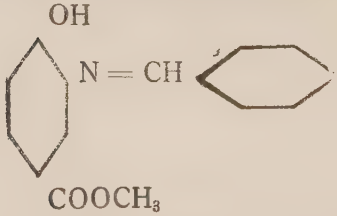
25.5 gr der Benzylidenverbindung wurden mit 13.8 gr feinst gepulvertem Kaliumcarbonat, 50 gr Aceton und 12 gr Aethylbromid versetzt und unter Rückflußkühlung 6 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Ein Versuch, das Aethylbromid durch Aethylsulfat zu ersetzen, scheiterte daran, daß das saure Monoäthylsulfat die Benzylidenverbindung spaltet und dann unerwünschte Reaktionen an der Aminogruppe gab. Die nach der Umsetzung ausgeätherte und eingedampfte Benzylidenverbindung — wieder ein nicht erstarrendes rotes Oel — wurde mit 20 % Schwefelsäure gespalten und der Aether-Ester nach der Isolierung wie beim Methoxy-Methylester destilliert. Er ging bei 21 mm und 202/204° über. Das wenig gelb gefärbte Oel erstarrte nach einigen Stunden im Vakuumexsikkator und zeigte einen Schmelzpunkt von 102°, der durch Umkristallisation aus Ligroin auf 104° stieg. Beide Aether, der Methyl- wie der Aethyl-Aether, bilden beständigere Salze als die entsprechenden Aminophenole, denn aus essigsaurer Lösung lassen sie sich nicht wie jene durch Hydrolyse als freie Basen wieder ausfällen, selbst aus 2 % essigsaurer Lösung erhält man das Acetat noch kristallinisch.

Mol. Gew. 195.12.
Subst. 0.1263.

CO_2 0.2847	gef. % C 61.48	ber. % C 61.50
H_2O 0.0762	gef. % H 6.75	ber. % H 6.71

Subst. 0.1231.
N. 7.6 cc. 17° — 752 mm — gef. % N 7.08 ber. % N 7.18

p-Oxy-m (Amino-Benzyliden) -Benzoesäuremethylester.



16.7 gr p-Oxy-m-Amino-Benzoesäuremethylester wurden mit 12 gr 50 % Essigsäure und 150 gr Wasser unter Erwärmen in Lösung gebracht und dazu dann unter Turbinieren 10.6 gr Benzaldehyd langsam gegeben. Die Reaktion ging sofort vor sich, und die Verbindung schied sich in körnigen Massen am Boden ab. Da die freie Essigsäure die Verbindung wieder zerlegen kann, neutralisierte ich diese 5 Minuten nach dem Zufließenlassen des Benzaldehyds mit Natronlauge. Die Abscheidung war nach weiterem einstündigen Turbinieren beendet. Die graue, körnige Verbindung, die nur noch ganz wenig nach Benzaldehyd roch,

wurde aus 90 % Alkohol umkristallisiert und zeigte nach zweimaliger Kristallisation den F. P. 92°. Die Kristalle waren gelbe Blättchen, die einen schwach aromatischen Geruch hatten. Der Umschlag bei der Titration von blau in violett war gut zu beobachten.

Mol. Gew. 255.1.

Direkte Titration. 0.2532 gr verbrauchten 10.1 cc., berechnter Verbrauch 9.93 ccm n/10 KOH.

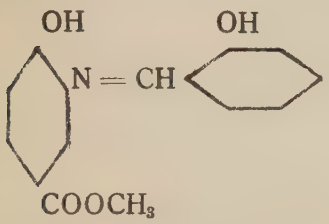
Subst. 0.1321.

CO_2	0.3409	gef. % C 70.38	ber. % C 70.56
H_2O	0.0623	gef. % H 5.28	ber. % H 5.14

Subst. 0.1093.

N. 5.3 cc. 18° — 764 mm gef. % N 5.62 ber. % N 5.49.

p-Oxy-m-Amino (o-Oxy) -Benzyliden-Benzoesäuremethylester.



Zu 16.7 gr p-Oxy-m-Amino-Benzoesäuremethylester, die als Acetat in 150 gr Wasser gelöst waren, ließ ich — wie beim vorigen Körper — unter Turbinieren 12.2 gr Salicylaldehyd langsam hinzufließen und filtrierte nach weiterem einhalbstündigen Turbinieren und vorangegangener Neutralisation durch Natronlauge den gebildeten roten Körper ab. Aus 80 % Alkohol umkristallisiert, erhielt ich glänzende rote Blättchen, die nach der 2. Kristallisation den F. P. 167° hatten. Die Verbindung ließ sich zwar gegen Nilbau 2 basisch titrieren, aber der Umschlag von schmutziggrün in braunrot war nur sehr schlecht zu beobachten.

Mol. Gew. 271.1.

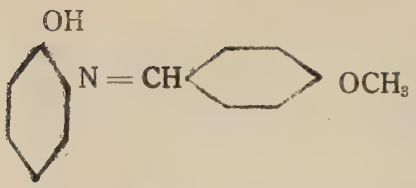
Subst. 0.1416.

CO_2	0.3451	% C 66.47	ber. % C 66.40
H_2O	0.0625	% H 4.94	ber. % H 4.83

Subst. 0.1093.

N. 5.0 cc — 20° — 763 mm — gef. % N 5.25 ber. % N 5.16.

p-Oxy-m-Amino (p Methoxy)-Benzyliden-Benzoesäuremethylester



Ich versetzte 16,5 gr p-Oxy-m-Aminobenzoesäuremethylester in vorstehend beschriebener Weise mit 13,8 gr Anisaldehyd. Das Reaktionsprodukt schied sich in dichter Masse ab und zeigte nach zweimaliger Kristallisation aus 50 % Alkohol glänzende ockerfarbene Blättchen vom Schmelzpunkt 104/105°. Der Körper ließ sich mit gutem Umschlag von blau in violett titrieren.

Die Verbindung hat einen schwach an Anisaldehyd erinnernden Geruch.

Mol. Gew. 285.12.

Direkte Titration. 0.2110 gr verbrauchten 7.55 ccm n/10 KOH, berechneter Verbrauch 7.40 ccm.

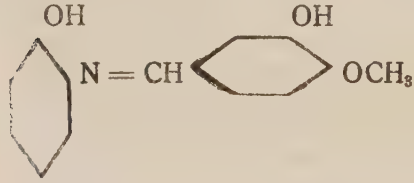
Subst. 0.1208.

CO_2 0.2991	gef. % C 67.53	ber. % C 67.34
H_2O 0.0560	gef. % H 5.19	ber. % H 5.30

Subst. 0.1465.

N = 6.30 cc. — 18° — 764 mm — gef. % 4.99 ber. % N 4.91.

p-Oxy-m-Amino (m-Oxy-p-Methoxy) - Benzyliden - Benzoesäuremethylester.



Diese durch Kondensation von 15.4 gr Vanillin in gesättigter alkoholischer Lösung mit 16.7 gr m-Amino-p-Oxybenzoesäuremethylester in essigsaurer Lösung hergestellte Verbindung wurde in verfilzten Nadeln durch zweimaliges Umkristallisieren aus absolutem Alkohol erhalten. Die Substanz war schwach gelb gefärbt, roch angenehm und hat den F.P. 156°. Der Umschlag bei der Titration von grün in braun war gut zu beobachten, die Substanz reagierte 2 basisch.

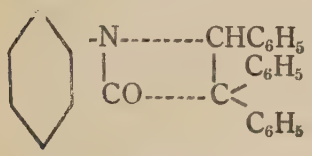
Mol. Gew. 301.12.

Direkte Titration. 0.1422 gr verbrauchten 9.35 n/10 KOH statt 9.44.

Subst. 0.1197.

CO_2 0.2793 gef. % C 63.64 ber. % C 63.76
H_2O 0.0543 gef. % H 5.08 ber. % H 5.02
Subst. 0.1450.
N. 5.95 cc. — 19° — 764 mm — gef. % N 4.73 ber. % N 4.65

ß-3-Carboxymethyl-6-Oxy-Anilino a, a, ß-triphenylpropionsäure-Lactam.



Ich stellte diesen Körper her durch Anlagerung von Diphenylketen an die Benzylidenverbindung des p-Oxy-m-Aminobenzoesäuremethylesters. Das Diphenylketen wurde hergestellt nach der Vorschrift von G. Schröter durch Umlagerung des ungesättigten Körpers, der nach der Stickstoffabspaltung aus Azibenzil sich bildete. Eine gute Ausbeute an Diphenyylketen war erstens an ein gutes Quecksilberoxyd gebunden, und weiter daran, daß das Azibenzil entgegen der Vorschrift nicht aus Aether umkristallisiert wurde, weil dabei recht beträchtliche Verluste und auch stets Zersetzungen eintreten. Ich habe stets mit guter Ausbeute das Azibenzil in der ursprünglichen Benzollösung, in der oxydiert wurde, belassen und darin die Umlagerung vorgenommen. Zur Anlagerung der beiden Verbindungen löste ich 12.5 gr Benzylidenverbindung in 100 cc. absol Aether unter Erwärmen, wobei auch gleichzeitig aller Sauerstoff aus dem Gefäß gedrängt wurde. Unter Vermeidung der geringsten Spuren von Sauerstoff — dieser läßt nämlich sofort einen gelben amorphen Körper ausfallen —, gab ich zu der Aetherlösung 100 cc. einer n/2 Diphenylketenlösung in Petroläther. Die Anlagerung soll unter Temperaturerhöhung vor sich gehen, es war jedoch keine Erwärmung zu beobachten. Eine nach 12 Stunden auf dem Wasserbad eingedampfte Probe ließ nur einen schmierigen Körper erhalten, der stark nach Benzaldehyd roch. Nach 48 Stunden aber hatten sich an der Glaswandung und am Boden des Gefäßes gelbliche, durchscheinende Kristalle abgeschieden, die sich nach dem Abfiltrieren nach 12stündigem Stehen noch vermehrten. Ich erhielt im Ganzen 14 gr von diesem Körper, der einen F. P. 172° hatte und völlig analysenrein war. Die Strukturformel stellte ich vorläufig nach dem Ergebnis der Elementaranalyse und dem Schema der Ketenanlagerungen auf, es deckt sich aber

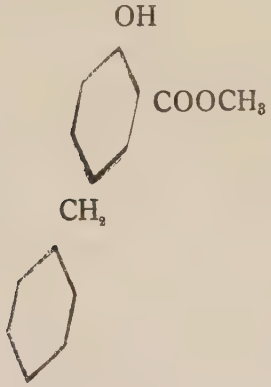
nicht mit der Struktur, daß sich die Verbindung weder in heißer überschüssiger Natronlauge löst, noch auch nach mehrstündigem Kochen irgendwie verändert, vor allem verseift wird. Daß die Lactamgruppe sehr fest am Benzolkern sitzt, ist eine Eigenschaft, die der Körper mit analogen Verbindungen teilt.

Mol. Gew. 449.18.
Subst. 0.1250.

CO_2	0.3548	gef. % C	77.41	ber. % C	77.48
H_2O	0.0584	gef. % H	5.23	ber. % H	5.16

Subst. 0.1518.
N 4.05 cc. 15° — 755 mm — gef. % N 3.10 **ber.** % N 3.12

4-Benzyl-Salicylsäuremethylester.



Ich versuchte, das von Földi [17]) beschriebene, in p-Stellung zur Hydroxylgruppe benzylierte Methylsalicylat herzustellen, habe jedoch einige Abweichungen von den mitgeteilten Daten beobachtet, so daß ich die Darstellung nochmals beschreibe. Ich löste 80 gr Benzolsulfosäurebenzylester in 300 gr Methylsalicylat und erwärmte langsam auf dem Oelbad. Bei 141° setzte die Reaktion so plötzlich ein, daß die Lösung aufkochte, sich also bis über 200° erhitzte. Ich kühlte schnell ab, wusch die Benzolsulfosäure mit warmem Wasser aus und destillierte das Methylsalicylat ab. Der Rückstand von 75 gr destillierte nach einem geringen Vorlauf zwischen 120/200° bei 202° und 12 mm über, von dem ich zirka 50 gr erhielt. Das Oel erstarrte bald zu einer halbweichen Masse, die sich nach einigen Tagen völlig rot gefärbt hatte. Aus einem Teil stellte ich durch zweimaliges Umkristallisieren aus 90 % Alkohol einen Körper dar, der den F. P. 80° hatte und 4-Benzyl-Methylsalicylat ist, der Siedepunkt bei 1 mm ist 184/187°. Földi gibt für einen in gleicher Weise erhaltenen Körper den Siedepunkt

17) Ber. 1928/II/1609.

134/138° bei 1 mm und den F. P. 79/80° an. Der Beweis für den Ort den Benzylierung war nicht mitgeteilt worden, und bei der Abweichung des Siedepunktes des Esters und auch des Schmelzpunktes der freien Säure — ich beobachtete 112°, Földi 135/136° — machte ich eine Ortsbestimmung der Benzylierung. Die restliche Menge des Destillats wurde mit Natronlauge durch 2stündiges Erhitzen verseift und die Säure dann durch Zusatz von Salzsäure als sofort kristalline, weiße Substanz ausgefällt. Sie wurde aus 20 %iger Essigsäure umkristallisiert, wo sie in schönen Nadeln herauskam und den F. P. 112° zeigte. Titration und Elementaranalyse lieferten genaue Werte. Bezüglich der Ortsbestimmung wurde so verfahren: 10 gr der getrockneten Säure wurden in Glaskölbchen mit aufgesetztem Glasrohr im Phosphorsäurebad bei 250/260° erhitzt und dies so lange fortgesetzt, bis keine Kohlensäure mehr abging. Dann schüttelte ich den Rückstand nach dem Abkühlen mehrmals mit 5 %iger Sodalösung aus, nahm ihn mit Aether auf und destillierte bei 16 mm und 188° über. Der Körper erstarrte sofort bei Zimmertemperatur und ließ sich nach Umkristallisieren aus Ligroin als das bei 83° schmelzende 4-Benzylphenol nachweisen.

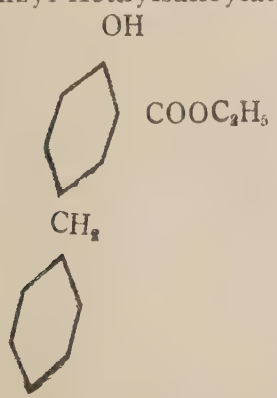
Mol. Gew. der Säure. 228.1.

Titration gegen Phenolphtalein. 0.1342 gr verbrauchten 5.85 cc. n/10 KOH, woraus sich das Mol. Gewicht 229.4 statt 228.1 errechnet.

Subst. 0.1076.

CO_2	0.2912	gef. % C	73.81	ber. % C	73.65
H_2O	0.0521	gef. % H	5.42	ber. % H	5.31

4-Benzyl-Aethylsalicylat.



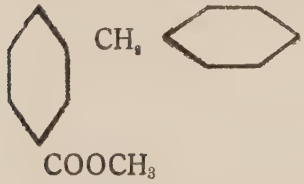
10 gr der 4-Benzylsalicylsäure wurden in 50 gr absolutem Alkohol gelöst und unter dreimaligem Einleiten von getrocknetem Chlorwasserstoff und Erhitzen auf dem Wasserbad unter Rückflußkühlung während 8 Stunden verestert. Nach dem Verdampfen des Alkohols nahm ich den öligen Rückstand in Aether auf, schüttelte mehrmals mit 5 % Sodalösung aus und destillierte das nach Verdampfen des Aethers verbleibende Oel bei 2 mm und 191 ° über. Der Ester bildete ein Oel, das auch nach längerem Stehen im Vakuum nicht erstarrte.

Mol. Gew. 256.13.

Subst. 0.1241.

CO_2	0.3417	gef. % C	75.09	ber. % C	74.96
H_2O	0.0711	gef. % H	6.41	ber. % H	6.29

m-Benzyl-p-Methoxy-Benzoesäuremethylester.



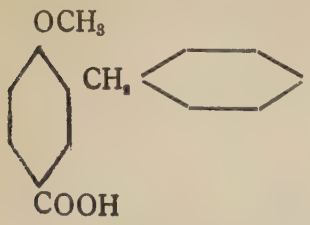
Während sich der Methylester der p-Oxybenzoesäure nicht benzylieren ließ, wie im allgemeinen Teil beschrieben, ließ sich der Aether-Ester in guter Ausbeute benzylieren. Zur Darstellung von 55 gr dieser Verbindung wurden 4 Ansätze mit je 50 gr Benzolsulfosäureester gemacht, und zwar in der Weise, daß diese 50 gr mit 175 gr p-Methoxybenzoesäuremethylester erhitzt wurden. Der Temperatursprung von 130 ° auf 160 ° zeigte die Reaktion an, die Verfärbung in Bräunliche war ganz minimal. Nach dem Erkalten der Mischung wusch ich mehrmals mit heißem Wasser aus und fraktionierte die vereinigten Rückstände. Ich erhielt so schließlich zirka 55 gr einer Substanz, die bei 1.5 mm und 183/185 ° destillierte. Nach dem Erkalten stellte sie sich als dickes Oel dar, das erst nach zirka einer Woche im Vakuumexsikkator erstarrt war. Aus Benzin erhielt ich den Körper in kleinen Nädelchen vom F. P. 62 °. Der Beweis für den Ort der Benzylierung ist bei der benzylierten Anissäure erbracht.

Mol. Gew. 256.13.

Subst. 0.1151.

CO_2	0.3161	gef. % C	74.90	ber. % C	74.96
H_2O	0.0661	gef. % H	6.43	ber. % H	6.29

p-Methoxy-m-Benzyl-Benzoesäure.



Zur Darstellung dieser Säure erhitzte ich 40 gr des benzylierten Anissäuremethylesters 2 Stunden lang mit überschüssiger Natronlauge unter Rückflußkühlung und fällte dann durch Zusatz von Salzsäure die benzylierte Anissäure aus. Aus 70 % Alkohol umkristallisiert zeigte diese den F. P. 161°. Zur Bestimmung des Ortes der Benzylierung wurden 10 gr Benzylanissäure ½ Stunde auf dem Phosphorsäurebad auf 260° erhitzt unter Luftkühlung durch ein aufgesetztes Glasrohr. Danach erhitzte ich im Destillationskolben und erhielt bei zirka 250° etwa 2 gr eines gelblichen Oels. Das Oel wurde in 10 gr Essigsäure gelöst und auf 60° erwärmt. Zu dieser Lösung gab ich eine Lösung von 10 gr Chromtrioxyd in 25 gr Eisessig mit der Vorsicht, daß sich die Temperatur auf etwa 60° hielt. Nach vollendeter Oxydation verdünnte ich auf zirka 30 % Essigsäuregehalt, nahm die Oxydationsprodukte durch mehrmaliges Ausschütteln in Aether auf und verdampfte diesen dann. Der trockene, bräunliche Rückstand wurde von neuem mit Aether aufgenommen, nochmals mit Wasser ausgeschüttelt und dann zur Trockne eingedampft. Zur weiteren Reinigung kochte ich ihn mit Soda unter Zugabe von etwas Blutkohle zur Lösung, filtrierte und schied ihn durch Salzsäure wieder aus. Nach dem Umkristallisieren der ausgefällten weißen Substanz aus 60 % Alkohol erhielt ich 0.2 gr, die den F. P. 97° zeigte, also mit dem Methyläther der Salicylsäure, die bei 98° schmilzt, identisch ist, die Benzylierung war also in Orthostellung zur OCH_3-Gruppe erfolgt.

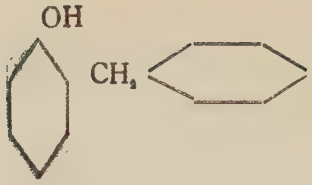
Mol. Gew. 242.1.

Direkte Titration. 0.2144 gr verbrauchten 8.95 ccm n/10 KOH, berechneter Verbrauch 8.86 ccm.

Subst. 0.1194.

CO_2	0.3259	gef. % C	74.44	ber. % C	74.35
H_2O	0.0629	gef. % H	5.90	ber. % H	5.82

m-Benzyl-p-Oxybenzoesäure.



Zur Darstellung dieser Säure versuchte ich verschiedene Methoden der Methoxylspaltung der benzylierten Anissäure. Zuerst wurden 3 gr Säure in 10 gr Benzol gelöst, 5 gr fein gepulvertes Aluminiumchlorid hinzugetan und im Acetylierungskölbchen auf dem Wasserbad zum Siedepunkt des Benzols erhitzt. Die Aetherspaltung setzte schon beim Zufügen des Aluminiumchlorids ein, sichtbar an der grünen Flamme des Methylchlorids, sie war aber nicht befriedigend zu gestalten. Nach dem fast gänzlichen Aufhören der Entwicklung von Methylchlorid wurde das Benzol verdampft, der Rückstand mit Salzsäure erwärmt und der unlösliche Rückstand abfiltriert. Nach zweimaliger Umkristallisation aus 30 % Alkohol blieb ein geringer Rest von 0.5 gr, der den F. P. 135/136 zeigte und reine p-Oxy-m-Benzyl-Benzoesäure war. Ein größeres Quantum, nach derselben Methode behandelt, ergab ein schmieriges Produkt, es besteht die Möglichkeit, daß unter dem Einfluß des Aluminiumchlorids bei zu langem Erhitzen die Carboxylgruppe mit dem Benzol oder der kernständigen Benzylgruppe reagiert hatte. Die Spaltung mit Bromwasserstoff in Eisessig ging auch nicht recht von statten, so daß dann der Rest der Benzylanissäure, im Ganzen 10 gr, in 2 Bombenrohre mit 20 gr Jodwasserstoffsäure vom spezif. Gewicht 1.70 gefüllt wurde, die ich unter stetem Schütteln 8 Stunden lang auf 160° erhitzte. Die bei geringer Wärme in der conc. Jodwasserstoffsäure gelöste Paraoxy-Benzylbenzoesäure schied sich nach dem Verdünnen mit Wasser körnig aus. Zwecks Reinigung kochte ich sie längere Zeit mit Natronlauge und Blutkohle, filtrierte und schied die Säure als zusammenhängende, weiche, aber bald erstarrende Masse durch Zusatz von Salzsäure aus. Durch Kristallisation aus 50 % Alkohol erhielt ich sie in bei 135° schmelzenden Nadeln. Die Säure ließ sich wie die nicht benzylierte p-Oxybenzoesäure gegen Nilblauchlorid 2 basisch titrieren.

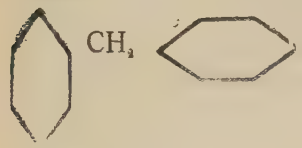
Mol. Gew. 228.1.

Direkte Titration. 0.1039 gr verbrauchten 9.4 ccm n/10 KOH, berechneter Verbrauch 9.29 cc.

Subst. 0.1217.

CO_2	0.3279	gef. % C	73.48	ber. % C	73.65
H_2O	0.0586	gef. % H	5.39	ber. % H	5.31

p-Oxy-m-Benzyl-Benzoesäuremethylester.



8 gr der p-Oxybenzoesäure wurden mit 30 gr Methylalkohol versetzt und nach der Methode von Fischer und Speyer unter 2stündigem Einleiten von trocknem Chlorwasserstoffgas verestert. Nach Verdampfen des Alkohols löste ich in Aether, schüttelte zweimal mit 5 % Sodalösung durch, verdampfte den Aether und destillierte den Rückstand im Vakuum bei 1 mm und 199°. Es war eine sogleich erstarrende weiße Substanz. Nach dem Umkristallisieren aus 70 % Alkohol hatte der Ester den Schmelzpunkt 154°. es lag also dieselbe Substanz vor, die Gersch [18]) bereits beschrieben hat.

II.

Ermittlung der Wirkung gegenüber Hefe.

Die Wirkung der Stoffe auf Mikroorganismen wurde gegen gärende Hefe untersucht. Die hergestellten Stoffe zeigten aber mit wenigen Ausnahmen — das sind 4-Benzylphenol, 4-Benzysalicylsäure und einige der salzsauren m-Amino-p-Oxzbenzoesäureester — eine so geringe Löslichkeit, daß in gesättigter wässriger Lösung noch keine gärungsverhindernde Wirkung vorlag. Um also überhaupt vergleichende Betrachtungen anstellen zu können, mußte die Löslichkeit der Stoffe mittels Alkohol gesteigert werden. Die Verbindungen wurden in 90 %igem Alkohol gelöst. Entweder wurde direkt 1 cc. dieser Lösungen benutzt, oder ein aus geringeren Mengen der Lösung und Ergänzen mit Alkohol auf 1 cc. bereitetes Gemsich. Zu diesen so erhaltenen 1 cc. alkoholischen Lösungen gab ich 5 cc. 1.6 % Traubenzuckerlösung und hierauf 5 cc Wasser, in welchem 0.03 gr Hefe angeschlämmt war, mischte und gab die Gemische in Gärröhrchen. Die benutzte Hefe war obergärige Brennereihefe Rasse M vom Institut für Gärungsgewerbe, Berlin. Die Hefesuspension bereitete ich in größeren Mengen, nämlich 0.6 gr Hefe auf 100 cc. Wasser; es ergab sich nämlich, daß bei gutem Umschütteln die jeweils entnommenen 5 cc. des Gemisches gut übereinstimmende Hefemengen enthielten. In den so zur Anwendung kommenden 7.6 Gew.Prozent Alkohol enthaltenden Lösungen blieben die geprüften Stoffe nicht immer vollkommen in Lösung, es entstanden vielmehr in den aus 1 cc. Alkohol und 5 cc.

18) Diss. Berlin, 1929.

Wasser, bzw. 5 cc. Zuckerlösung, bereiteten Gemischen Trübungen bis Niederschläge bei folgenden Verbindungen: m-Nitro p-Oxybenzoesäure-Butylester, -Amylester, -Benzylester, m-Amino-p-Oxybenzoesäure-Butylester, -Amylester. -Benzylester, m-Benzyl-p-Oxybenzoesäure-Methylester, 4-Benzylmethylsalicylat und 4-Benzylaethylsalicylat. Die Gärröhrchen wurden 24 Stunden im Thermostat bei 35/37 ° belassen. Danach wurde die entwickelte Menge Kohlensäure gemessen. Zuerst nahm ich die Konzentrationen in größeren Intervallen, die beiden zusammenliegenden Konzentrationen, bei denen einmal noch Gärung stattgefunden hatte, das andere Mal die Gärung unterblieben war, griff ich heraus, wandte in einem neuen Reihenversuch mehrere zwischen diesen beiden Werten liegende Konzentrationen an und ermittelte so die gärungsverhindernden Konzentrationen. Ein stets mitlaufender Ansatz von 0.03 gr Hefe in 7.6 % Alkohol enthaltender 0.8 % Traubenzuckerlösung gab über die gleichmäßige Beschaffenheit der Hefe Aufschluß. Um für die Wirkung der hergestellten Stoffe Vergleichswerte zu haben, wurde auf Phenol bezogen. Es liefen deshalb stets 5 um 0.05 % abgestufte Phenolkonzentrationen von 0.25 bis 0.05 % mit. In den Tabellen sind 2 Ansätze mit Phenol angegeben, 1 Ansatz mit Zusatz von 7.6 % Alkohol, und einer ohne Alkohol, auf diesen sind die obengenannten, in Wasser zur gärungsverhindernden Wirkung hinreichend löslichen Stoffe bezogen.

Bei allen untersuchten Stoffen wurden die Konzentrationen der die Gärung gerade verhindernden Lösungen in Millimol pro Liter angegeben. Um leicht vergleichbare Zahlen zu erhalten, wurden die Quotienten aus der Mindestmillimolkonzentration des Phenols und der gleichen des untersuchten Stoffes ausgerechnet, und diese Zahl als Wirkungsgrad bezeichnet. Er gibt also an, wie groß die molare gärungsverhindernde Wirkung eines Stoffes ist, die Wirkung des Phenols dabei als 1 gesetzt.

Versuche mit 0.03 gr Hefe in wässriger Phenollösung bei versch. Konzentration.

Konz. i. %	ccm. CO_2	Milli Mol.	W. G.
0.5	0.0		
0.45	0.0	48	1
0.40	1.3		
0.35	1.5		
0.25	3.4		
0.20	4.8		

Versuche mit 0.03 gr Hefe in 7.6 % Alkohol enthaltender Phenollösung bei versch. Konzentrationen.

0.25	0.0
0.20	0.0

0.15	0.0	16	1
0.10	0.7		
0.05	1.3		

p-Nitro-p-Oxybenzoesäure.

Konz. i. %	ccm. CO_2	Milli Mol.	W. G.
0.088	0.0		
0.08	0.0		
0.066	0.0		
0.04	ger. Spuren	2.2	7.3
0.02	1.3		

m-Nitro-p-Oxybenzoesäuremethylester.

0.088	0.0		
0.08	ger. Spuren	4.1	3.9
0.068	0.3		
0.062	1.1		
0.032	1.4		
0.016	2.3		

m-Nitro-p-Oxy-Benzoesäureäthylester.

0.072	0.0		
0.06	0.2	3.4	4.7
0.051	0.5		
0.039	1.4		
0.027	1.9		

m-Nitro-p-Oxy-Benzoesäurepropylester.

0.084	0.0		
0.075	0.0		
0.066	0.0	2.9	5.5
0.054	1.3		
0.045	1.9		

m-Nitro-p-Oxybenzoesäurebutylester.

0.075	0.0		
0.069	0.0		
0.063	ger. Spuren	2.6	6.2
0.057	0.7		
0.048	1.6		

m-Nitro-p-Oxybenzoesäureamylester.

0.03	0.0		
0.024	0.0		
0.018	0.0	0.7	23.—
0.012	1.3		
0.006	1.8		

m-Nitro-p-Oxybenzoesäurebenzylester.

0.069	0.0		
0.063	0.0		
0.057	0.0	3.2	5.—
0.045	0.7		
0.024	1.4		

m-Amino-p-Oxybenzoesäuremethylester.

Konz. i. %	ccm. CO_2	Milli Mol.	W. G.
0.2	Spuren	12	1.3
0.12	0.8		
0.06	0.9		
0.02	1.2		
0.016	1.3		

m-Amino-p-Oxzbenzoesäureaethylester.

0.2	Spuren	11.1	1.44
0.17	0.5		
0.13	0.8		
0.024	1.5		
0.018	1.7		

m-Amino-p-Oxybenzoesäurepropylester.

0.2	0.0		
0.18	0.0	9.2	1.74
0.17	0.7		
0.10	2.1		
0.04	2.3		
0.016	2.6		

m-Amino-p-Oxybenzoesäurebutylester.

0.1	0.0		
0.06	Spuren		
0.04	0.6	2.9	3.52
0.02	1.1		
0.01	2.1		

m-Amino-p-Oxybenzoesäureamylester.

0.08	0.0		
0.06	0.0	1.8	8.9
0.04	Spuren		
0.015	0.5		
0.006	1.3		

m-Amino-p-Oxybenzoesäurebenzylester.

0.08	0.0	3.3	4.85
0.06	0.2		
0.03	0.9		
0.012	3.5		
0.006	3.7		

m--Amino-p-Oxybenzoesäurepropylester-Hydrochlorid.

1.3	0.0		
1.2	0.0		
1.1	Spuren	48.0	1.—
1.0	0.9		
0.8	1.0		

m-Amino-p-Oxybenzoesäurebutylester-Hydrochlorid.

0.40	0.0		
0.35	0.0		
0.30	Spuren	12.2	3.94

0.25	0.9		
0.20	1.2		

Ueber die Wirkung des salzsauren Amyl- und Benzylesters läßt sich nur sagen, daß beide auch schwächer wirken als die freien Ester, beide sind aber so stark hydrolysiert, daß keine homogenen Gärlösungen zu erzielen waren.

4-Benzylphenol in wässriger Lösung. Löslichkeit 0.08 %.

0.044	0.0	2.62	18.3
0.035	1.9		
0.026	3.9		
0.018	5.0		
0.009	5.0		

4 - Benzylsalicylsäure in wässriger Lösung.
Löslichkeit 0.0833 %.

0.0833	0.0	3.66	13.12
0.066	0.3		
0.050	2.6		
0.033	3.9		
0.017	4.3		

m - Benzyl p-Oxybenzoesäure.

0.16	0.0		
0.14	0.0		
0.12	0.0	5.26	3.04
0.10	0.9		
0.08	1.3		

m - Benzyl p-Oxybenzoesäuremethylester.

0.014	0.0		
0.012	0.0		
0.011	0.0		
0.010	Spuren	0.41	38.8
0.009	0.4		
0.007	1.3		
0.004	1.8		

4 - Benzylmethylsalicylat.

0.07	0.0		
0.06	0.0		
0.04	0.0	1.65	9.7
0.03	0.4		
0.02	1.8		

4 - Benzyl-Aethylsalicylat.

0.045	0.0		
0.040	0.0		
0.035	Spuren	1.56	10.25
0.030	0.7		
0.025	1.2		

Lebenslauf

Ich, Karl Heinrich Tiedge, wurde am 21. Juni 1900 als Sohn des Zugführers Karl Tiedge in Halle geboren. Meine Eltern zogen später nach Charlottenburg, wo ich das Schiller-Real-Gymnasium besuchte. Im Jahre 1918 meldete ich mich freiwillig zur Fliegertruppe, war bis zum Waffenstillstand in Belgien, kehrte dann zur Schule zurück und bestand im September 1919 mein Abitur. Am 1. Oktober 1919 trat ich in die Cäcilienapotheke in Charlottenburg als Praktikant ein und beendete meine Praktikantenzeit in Thedinghausen bei Bremen. Das pharmazeutische Studium begann ich im Wintersemester 1924 und schloß es Oktober 1926 mit dem Staatsexamen ab. Im Anschluß daran widmete ich mich dem chemischen Studium, das ich aber beim Tode meines Vaters unterbrechen mußte, erst Ende 1929 konnte ich es mit meiner Doktorarbeit bei Herrn Prof. Dr. Dr. Th. Sabalitschka, wieder aufnehmen.

Während meines Studiums hörte ich die Vorlesungen folgender Dozenten: Thoms, Sabalitschka, Rosenmund, Dieterle, Anselmino, Schlenk, Bodenstein, Pringsheim, Wehnelt, Kurlbaum, Diels, Gilg, Schürhoff.

★

Es sei mir gestattet, Herrn Prof. Dr. Dr. Th. Sabalitschka für die Anregungen zu diesen Untersuchungen meinen ergebensten Dank auszusprechen, ebenso erlaube ich mir, Herrn Geheimrat Prof. Dr. H. Thoms für das mir stets erwiesene Wohlwollen während meines Studiums zu danken.